

尿酸塩膝関節腔内注入に対する脊髄ニューロンの応答

著者	宮川 博義
号	888
発行年	1983
URL	http://hdl.handle.net/10097/19501

氏 名（本籍）	みや 宮	かわ 川	ひろ 博	よし 義
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	医	博	第 8 8 8	号
学位授与年月日	昭 和 5 8 年 3 月 2 5 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当			
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学研究科 (博士課程) 生理学系専攻			
学 位 論 文 題 目	尿酸塩膝関節腔内注入に対する脊髄ニューロ ンの応答			

(主 査)

論文審査委員 教授 中 浜 博 教授 田 崎 京 二

教授 平 則 夫

論文内容要旨

目 的

持続的、慢性的な痛みの中樞神経メカニズムに関する研究は、急性の痛みに比べて非常に遅れている。その原因の一つは、持続性の痛みの動物モデルとして適切なものがなかったことにある。我々はネコの膝関節腔内に尿酸塩を注入することにより、持続性の痛みを作り出すことに成功した。この方法によれば、ネコは尿酸塩注入から1～2時間後に痛み行動を示し始め、以後、この行動は安定に5時間以上持続する。本研究では、尿酸塩注入時の脊髄灰白質単一ニューロンの活動を検討した。

実 験 方 法

成熟雌雄ネコ26匹を実験材料として用いた。ペントバルビタールナトリウム (35 mg/kg i. p.) にて麻酔を導入し、臭化パンクロニウム (0.4 mg/kg i. v.) にて不動化、人工呼吸を行ない、笑気70%+酸素30%の混合ガスで麻酔を維持した。インピーダンス1～5 MΩのステンレス電極を用い、L4～L6の脊髄灰白質より単一ニューロン活動を細胞外導出した。

単離したユニットについて、種々の機械的刺激に対する応答と受容野とを調べ、更に自発発射活動を記録した後、尿酸ナトリウム針状結晶20mgを生理食塩水1 mlに懸濁し、受容野と同側の後肢膝関節腔に注入した。機械的刺激に対する応答と自発発射活動とを約3時間後まで記録した。

実験後、電極に通電して記録部位をマーキングし、2%フェロシアン化カリウムを含む10%ホルマリンで還流、脊髄を取り出し、10%ホルマリンに固定した。凍結下に切片を作り、Nissl染色し、記録部位を同定した。

実 験 結 果

尿酸塩注入後、定常な自発発射を示す区間について約30分間隔で平均発射頻度を求め、注入前と比較した。t検定のWelchによる修正法を用いて平均値の差の有意性を判定した。検討した19ユニット中、11ユニットは、尿酸塩注入後に自発発射頻度の変化を示した。この変化は、注入から1～2時間後に大きく現れた。変化を示したユニットは、V, VII層から記録されたものが多い(8/11)。

機械的刺激に対する反応性を検討した21ユニットのうち10ユニットは、尿酸塩注入後に反応性の変化を示した。非侵害的刺激に対する反応性の変化は、この10ユニット全てに認められ、そのほとんどは増強傾向(9/10)であった。侵害的刺激に対する反応性の変化は、この10ユニット

中の4ユニットに見られたが、特定の傾向は認められなかった。機械的刺激に対する反応性の変化は、いずれも尿酸塩注入から1～2時間後に現れ、変化を示したユニットは、V, VII, VIII層に多く見られた(9/10)。

考 察

炎症、痛風、リウマチなどの症状として、自発的に持続性の痛みの現れることが知られている。尿酸塩注入後の自発発射頻度の変化は、このような自発痛の発現に関わる現象と考えられる。

炎症時や神経切断後などに、痛覚過敏あるいは感覚過敏といった現象の現れることが知られている。普通は痛みを起さないような刺激に対して痛みを感じたり、同じ強さの侵害刺激に対して正常時よりも激しく痛みを感じたり、非侵害刺激に対して正常時よりも感受性が高まったりする現象である。本実験では尿酸塩注入後に非侵害刺激に対する反応性の増強が見られたが、これは上述の感覚現象の基礎をなす神経現象と考えられる。

尿酸塩注入後に、自発発射活動の変化、あるいは機械的刺激に対する反応性の変化が認められたニューロンは、V, VII, VIII層に多く見られた。急性の侵害刺激を用いた多くの研究により、脊髄では、I, V, VII, VIII層に侵害受容ニューロンが多いとされているが、V, VII, VIII層のニューロンは持続性の痛みに関しても重要な働きをもつことを本実験は示唆している。V層には広作動域ニューロンが多く存在すると言われており、ここからは視床外側部への投射が多い。VII, VIII層は深部感覚や内臓感覚に関与すると考えられており、視床内側部および延髄網様体への投射が多い。視床内側部や延髄網様体は、痛みの情動的側面と関係が深いとする説がある。持続性の痛みが急性の痛みに比べて情動成分を多く含むこと、深部や内臓の痛みは持続性であることを考慮すると、持続性の痛みには、とりわけVII, VIII層のニューロンが重要な働きをもつと考えられる。VII, VIII層は、感覚機能一般についても痛みに関しても、後角に比べて研究が遅れている。持続的な痛みの中枢神経メカニズムについて、VII, VIII層に注目した研究が必要である。

審 査 結 果 の 要 旨

持続性の痛みの中樞神経機序に関する研究は、急性の痛みに比べて非常に立ち遅れている。動物に持続痛を与える適切な方法が存在せず、この事が研究の大きな障害となっている。

ネコの膝関節腔内に尿酸塩を注入すると、1～2時間経て、痛み行動を安定に5時間以上持続して示す。本論文は、尿酸塩膝関節腔内注入時の脊髄灰白質ニューロンの応答を検討し、持続痛の中樞神経機序を解明する糸口を探ろうとしたものである。

脊髄単一ニューロン活動を検討した結果は次のとおりである。

- 1) 痛み行動の発現と一致した時間経過で、自発発射頻度の変化が認められた。この変化を示したニューロンは、V, VII層に多くみられた。
- 2) 痛み行動の発現と一致した時間経過で非侵害的機械刺激に対する応答の増強が認められた。この変化を示したニューロンはV, VII, VIII層に多く見られた。

以上の事実は自発痛および痛覚過敏、感覚過敏という感覚現象の基礎をなすと考えられる神経現象を脊髄レベルで捕えたものである。痛覚過敏、感覚過敏については、プロスタグランディンEの関与など、末梢レベルでの機序は解明されて来つつあるが、中樞神経機序はほとんど未知の問題である。本論文はこの問題解決の端緒を開くものと思われる。また、V, VII, VIII層ニューロン活動の持続痛に対する重要性を示しており、これまであまり注目されていなかったVII, VIII層ニューロンの働きにも着目して研究する必要があることを明らかにしている。

よって本論文は学位に値する。